

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平8-18976

(24) (44) 公告日 平成8年(1996)2月28日

(51) Int.Cl.⁹

A 6 1 K 9/70

識別記号

3 4 3

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

請求項の数9(全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平2-505275	(71) 出願人	999999999 セラテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ユタ 84108, ソルト レイク シティ, スイート 100, ワカラ ウェイ 417
(86) (22) 出願日	平成2年(1990)3月21日	(72) 発明者	チャン, ユニク アメリカ合衆国 ニュージャージー 08753 トムズ リバー, ブランチ ドラ イブ 601
(65) 公表番号	特表平4-506062	(72) 発明者	バテル, ディネツシュ シー, アメリカ合衆国 ユタ 84107, マレー, サウス メドウクレスト ドライブ 5839
(43) 公表日	平成4年(1992)10月22日	(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 0 / 0 1 5 1 3		
(87) 国際公開番号	W O 9 0 / 1 1 0 6 5		
(87) 国際公開日	平成2年(1990)10月4日		
(31) 優先権主張番号	3 2 6, 5 3 6		
(32) 優先日	1989年3月21日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

審査官 吉住 和之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性薬剤を皮膚または粘膜に投与するための装置

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性薬剤を固体の皮膚または粘膜に投与する装置であって、

(a) 支持層；

(b) 活性薬剤浸透性膜であって、該支持層および膜により、次の貯蔵部を限定する膜；

(c) 該2層の間に位置し、活性薬剤調合物を含有する貯蔵部であって、支持層および膜より小さな周囲を有し、該周囲の外側に支持層および膜の一部を延長させている貯蔵部；

(d) 第1剥離性活性薬剤調合物の不浸透性層であって、貯蔵部と支持層および膜の外側に延長した部分との下側に位置する層；

(e) 接着層であって、第1剥離性活性薬剤調合物不浸透性層と、該支持層および膜の外側に延長した部分との

2

下側に位置し、これらを覆う層；

(f) 第2剥離性活性薬剤調合物の不浸透性層であって、接着層の下側に位置し、これを覆う層；

(g) 永続性ヒートシールであって、支持層と膜の間の貯蔵部の周囲に位置するヒートシール；および

(h) 剥離性ヒートシールであって、膜と下側に位置する第1剥離性活性薬剤調合物の不浸透性層との間にあり、半径が永続性ヒートシールの半径と同じであり、そしてここで該永続性および剥離性ヒートシールが、活性薬剤調合物の成分が貯蔵部から接着層へ移動するのに対する障壁を提供し、そして該第1および第2剥離性活性薬剤不浸透性層が、第2剥離層が装置から分離される時、剥離性ヒートシールが剥され、第1剥離層と接着層の該層に下接した部分とがそれと一緒に取り除かれるように結合されている、

10

ラミネート複合体の装置

【請求項2】前記接着剤が、前記膜を通して皮膚または粘膜に浸透する調合物の1つまたはそれ以上の成分と共存しない、請求項1に記載の装置。

【請求項3】前記支持層が、前記調合物に不浸透である少なくとも1つの層および内部ヒートシール可能層のラミネート複合物である、請求項1に記載の装置。

【請求項4】前記接着剤がアクリル接着剤であり、前記活性薬剤がビンドロール塩酸塩であり、そして前記調合物が、エチルアルコールとグリセロールモノオレートを含有する、請求項1に記載の装置。

【請求項5】前記接着剤がアクリル接着剤であり、前記活性薬剤がニカルジピン塩酸塩であり、また前記調合物が、エチルアルコールとグリセロールモノオレートを含有する、請求項1に記載の装置。

【請求項6】前記接着剤が、シリコン接着剤であり、前記活性薬剤がカルシトリオールであり、また前記調合物が、エタノールとラウリル酸メチルと水を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項7】前記剥離性ヒートシールが、永続性ヒートシールと垂直方向に列をなして配置される、請求項1、2、3、4、5、または6に記載の装置。

【請求項8】前記第1および第2剥離性活性薬剤不浸透層が永続性接着剤により結合される、請求項1、2、3、4、5、6、または7に記載の装置。

【請求項9】前記第1および第2剥離性活性薬剤不浸透層が前記接着剤に加えて物理的結合より結合される、請求項1、2、3、4、5、6、または7に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、活性薬剤（薬剤）を皮膚／粘膜を介して投与する分野におけるものである。さらに詳細には、本発明は、そのような投与を達成するための、活性薬剤を含有する貯蔵部と皮膚または粘膜に装置を付着させるための接着層とを含む装置に関する。該装置中では、接着層は皮膚または粘膜への活性薬剤の通路の周囲にあり、多数のヒートシールにより、貯蔵部の成分によるこの接着層の劣化が防がれている。

発明の背景

皮膚または粘膜を通して薬剤を投与するための装置を記述する特許は数多くある。これらの装置は共通して、薬剤を含有する貯蔵層、皮膚に接着させるための圧感性接着層、および装置の上層を形成する支持層を含むラミネート複合物の形をとっている。用いる特定の薬剤および薬剤調合物によっては、貯蔵層は、薬剤調合物が拡散するマトリックス、もしくは薬剤調合物を保有する閉じられた容器の形をした層であり得る。容器型の貯蔵部は、しばしば支持層と薬剤浸透性基底膜の間のポケットとして形成されている。この膜を通して薬剤は皮膚へ到る。圧感性接着層は、通常、膜下に位置し、薬剤は、皮

膚へ到る際にこの接着層を通過する。

下部に圧感性接着層を持つ容器型貯蔵部を備えた装置は、貯蔵部から皮膚へ放出される薬剤調合物の1つまたはそれ以上の成分が、接着剤に対して溶剤であるかまたは皮膚へ通過する際に接着剤特性に悪い影響を与える場合、重大な欠点となる。この場合、そのような貯蔵部の1つあるいは複数の成分は、接着剤を通過させることができず、それらの成分と接着剤とを分離させる手段を捜さなくてはならない。さらに、そのような装置では、薬剤は接着剤に入り込み、長期間保持すると薬剤放出特性が変わる。本発明の提供する装置の設計においては、接着剤が、薬剤調合物の通路の周囲に位置し、そして装置の選択した層と層との間に配備される剥離性障壁ディスクおよび多数のヒートシールにより薬剤調合物から分離される。

皮膚への薬剤の通路の周囲にある接着層を包含する、皮膚を介する薬剤搬送装置の設計が、他にも少なくとも1つ提唱されている。米国特許第4,573,996号の開示する装置は、薬剤の通路にある薬剤浸透性の接着層と、薬剤の通路にはない周囲の薬剤不浸透性の接着層とを備えている。周囲の接着層の目的は、装置を扱うための部位を提供することである。この部位は、薬剤通路を変えたり、薬剤で指が汚れるというリスクを回避させる。この特許の図6は、多層ラミネート複合物を示している。この複合物は、(1)支持層、(2)薬剤を含有する貯蔵部として作用するポケットを支持層と共に形成する支持層の下部に位置する、薬剤浸透性膜、(3)直接膜下に接する薬剤浸透性接着層、(4)薬剤浸透性接着層に隣接し、その周囲にある、リング型薬剤不浸透性接着層、および(5)基底の除去可能な保護層、で構成されている。貯蔵部の縁部における支持層と膜の間のヒートシール、および周囲の薬剤不浸透性接着層との組合せによって、貯蔵部からの放射方向または水平方向への薬剤の漏れが防がれる。この特許装置は、いくつかの点で本発明の装置と明らかに違っている。この特許装置は、薬剤調合物の成分を接着層から分離させるという問題に触れていない。この特許の装置では、薬剤は薬剤浸透性接着層を通過して通過する。この特許の装置には、1つのヒートシールのみが示されている。そして、この唯一のヒートシールは、薬剤調合物をどちらの接着層からも分離するために使用されていない。

本発明は、また、永続性ヒートシールと剥離性ヒートシールの2つの剥離層を備え、2つの剥離層が装置から取り除かれる際、接着剤の周囲のリングが形成されるという点でも特異性を有する。

本願請求の装置は、米国特許第4,849,224号に開示されている装置の変形である。これは、(1)永続性の剥離性のヒートシールの相対位置、および、(2)第1および第2の剥離層が共に結合される方法、のうち1つあるいは両方において該装置と異なっている。

発明の開示

本発明は、活性薬剤を個体の皮膚または粘膜に投与する装置であって、

(a) 支持層；

(b) 活性薬剤浸透性膜であって、該支持層および膜により、次の貯蔵部を限定する膜；

(c) 該2層の間に位置し、活性薬剤調合物を含有する貯蔵部であって、支持層および膜より小さな周囲を有し、外周囲の外側に支持層および膜の一部を延長させている貯蔵部；

(d) 第1剥離性活性薬剤調合物の不浸透性層であって、貯蔵部と支持層および膜の外側に延長した部分との下側に位置する層；

(e) 接着層であって、第1剥離性活性薬剤調合物不浸透性層と、該支持層および膜の外側に延長した部分との下側に位置し、これらを覆う層；

(f) 第2剥離性活性薬剤調合内の不浸透性層であって、接着層の外側に位置し、これを覆う層；

(g) 永続性ヒートシールであって、支持層と膜の間の貯蔵部の周囲に位置するヒートシール；および

(h) 剥離性ヒートシールであって、膜と下側に位置する第1剥離性活性薬剤調合物の不浸透性層との間にあり、半径が永続性ヒートシールの半径よりも小さくなく、そしてここで該永続性および剥離性ヒートシールが、活性薬剤調合物の成分が貯蔵部から接着層へ移動するのに対する障壁を提供し、そして該第1および第2剥離性活性薬剤不浸透性層が、第2剥離層が装置から分離される時、剥離性ヒートシールが剥され、第1剥離層と接着層の該層に下接した部分とがそれと一緒に取り除かれるように結合されている、ラミネート複合体の装置である。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の1つの実施態様の拡大断面図である。

図2は、第2および第1剥離層が図1の実施態様の残りの部分から剥された後の、該実施態様の拡大断面図である。

図3および図4は、第1および第2剥離層を共に付着させるための別の手段を示す他の実施態様の一部分の拡大断面図である。

図面は、一定の比例とはされていない。また、すべての図面において、類似部分は類似する参照番号にて示される。

本発明を実施するための態様

図面は、一般に参照番号11で示される本発明の一実施態様である装置を示す。この装置は、薬剤および/または皮膚を介する搬送装置において通常使われる圧感性接着剤にのっての溶剤である浸透強化剤の調合物を投与するために設計されている。装置11は、接着剤を強化剤-薬剤調合物の通路から外して配置するように、そして薬

剤/強化剤が放射方向または水平方向に移動して接着剤へ到るのを防ぐように設計されている。装置11は、ラミネート複合物である。複合物の最上層は、逆向きカップ型の凹部13を持つヒートシール可能な支持フィルム12であり、該凹部は薬剤-強化剤調合物14のための容器または貯蔵部として作用する。貯蔵部、および支持層の貯蔵部より外側の部分の全てまたは一部の下には、薬剤-強化剤調合物を浸透する膜層16がある。内部剥離性シール可能ライナー20が、膜層の下に位置し、貯蔵部の周囲より外側に延長している。複合内の次の層は、圧感性接着層15で、これは、内部剥離性シール可能ライナーおよびライナーの縁より外側に延長する支持層の部分の下側に位置する。最後に、剥離性接着リリースライナー層17が、集合体の全体の下側を覆っており、装置の基底表面を形成している。複合物には、最小限2つの同心円を有するヒートシールがある。第1番目は、18で示される、膜と支持層の間にある。これは、貯蔵部の周囲を完全に1周し、支持フィルムと膜との間に永続性シールを形成している。第2番目は、19で示される、内部剥離性シール可能ライナーの外側の縁と膜との間にあり、膜と内部ライナーとの間に剥離性(非永続性)シールを形成している。これは、第1ヒートシールの下にあり、その半径は第1ヒートシールの半径より小さくない。図1に示される実施態様では、これは、第1ヒートシールと垂直方向に並んで配置される。これらのシールは、薬剤/強化剤調合物が、保存中に接着剤の中へ漏れるのを防ぐ。リリースライナーが取り除かれた後は、第1ヒートシールが、装着中のそのような漏れを防ぐ。シールの幅は、通常0.05cmから1.0cmの範囲である。接着層とリリースライナー層との間の剥離強度は、19の剥離性シールを壊すのに必要な力よりも大きい。従って、リリースライナーが集合体の下から剥される時、剥離性シールは壊され、内部剥離性シール可能ライナーの周囲の接着層は、リリースライナーと剥離性シール可能ライナー20が取り除かれるとき、ライナーの縁により切断される。この際、接着剤のライナー17と20の間の部分を取り去られ、貯蔵部の周囲の膜と支持層の下側に、接着剤の周囲リングが形成される(図2参照)。あるいは、リリースライナーと内部剥離性シール可能ライナーは、共に結合され得(例えば、永続性接着剤もしくは物理的結合によって)、これによりリリースライナーを除去すれば、内部ライナーも同時に除去される。図3および図4は、このような別の結合手段を表す。これらの手段は、また、以下の実施例5および実施例6にも記述されている。図3では、この手段は金属ステーブル21であり、第1剥離性層20、その下側の接着層15および、層20の縁のすぐ内側の第2剥離性(リリース)層17を、垂直に通過する。これに対応して、図4では、この手段は、プラスチックリベット22であり、同様に上述の三つの層を通過する。

装置11が装着されると、リリースライナー層17と内部

ライナー20は、装置の下部から剥され、捨られる。この操作により、膜、および接着層の周囲リングの下の表面が直接的に露出し、そして装置は個体の皮膚または粘膜の上の所望する場所に、活性薬剤で処置されるために貼り付けられる。

図1と図2で示される実施例では、第2不浸透性ヒートシールは、膜と内部ライナーの間に形成される。これに関しては、付加的なヒートシール可能な層を、場合によっては、装置の、膜、支持層、または内部ライナーの一部である、どの構成層の間にも含み得ることは理解される。

1つもしくはそれ以上の活性薬剤調合物の成分が、皮膚または粘膜へ成分を離脱可能に装着するのに役立つ、利用可能な接着剤と共存できないとき、本発明は有益である。「共存できない」という用語は、次のことを表している。すなわち、成分の接着剤との物理的および/または化学的相互反応により、接着性または接着剤のその他の好ましい特性（例えば、非刺激性）が、著しく破壊されるかまたは損なわれる。薬剤そのものが、そのような成分であり得る。キャリア、溶剤、皮膚浸透強化剤、またはその他の添加物が、そのような成分であり得る。また、さらにこの設計は、薬剤の接着剤への漏れを防ぐ。この漏れは防御されないときは、長期保存により薬剤放出特性を変化させる。

装置の支持層12は、1つまたは複数のフィルムから構成され得る。いずれの場合も、その内部表面は、膜にヒートシールされ得ねばならない。層を構成する1つまたはそれ以上のフィルムは、貯蔵部に含有される薬剤調合物の成分に非浸透性である。本発明にて使用され得る皮膚を介する搬送装置中の支持層として使用される物質の例は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンビニルアセテート、ポリエチレンテレフタレート、およびこれらの組合せである。層は、1つまたはそれ以上の金属層、および/または、1つまたはそれ以上の繊維層を含み得る。

支持層の貯蔵ポケットは、真空形成またはフィルム中に望ましい形を形成する他の同様の手法により、形成され得る。

装置の基本的な活性成分の記述に用いられる「薬剤」という用語は、装置の装着者に、治療学的、予防学的、またはこれ以外の有益な薬理学的および/または生理学的な効果を持つ生物学的に活性な化合物または化合物の混合物を意味する。本発明の装置で使用し得る薬剤のタイプの例は、炎症剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮痙剤、抗うつ剤、抗精神病剤、トランキライザ、抗不安剤、麻酔性アンタゴニスト、抗パーキンソン剤、コリン作用性アゴニスト、抗ガン剤、免疫抑制剤、抗ウィルス剤、抗生物質、食欲抑制剤、鎮痙吐剤、抗コリン作用剤、抗ヒスタミン剤、鎮片頭痛剤、冠状動脈拡張剤、大脳または抹消血管拡張剤、ホルモン剤、避妊薬、抗血栓剤、利尿

薬、抗高血圧剤、および心臓血管剤、等である。このようなタイプの適切な薬剤は、生得的にまたは経皮吸収強化剤を用いて皮膚を処置することにより、皮膚を通して浸透させることができる。装置の大きさが患者の受容理由により制限されているため、低い血中濃度で効果のあるものが好ましい薬剤である。特定の薬剤の例としては、例えば、エストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレン (norgestrel)、レボノルゲストレル (levo norgestrel)、ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびそれらのエステルのようなステロイド、例えば、ニトログリセリン、イソソルビドニトレートのようなニトロ化合物、ニコチン、クロロフェニラミン、テレフェナジン、トリプロリジン、ヒドロコルチゾン、例えば、ピロキシカム (piroxicam) およびケトプロフェン (ketoprofen) のようなオキシカム誘導体、例えば、チオムカーゼ、ブプレノフィン (buprenorphine)、フェンタニール、ナロキソン、コデイン、ジヒドロエルゴタミン、ビソチリン、サルブタモールおよびテルブタリンのようなムコ多糖類、例えば、ミソプロストール (misoprostol) およびエンプロスチル (enprostil) のようなプロスタグランジン、オメプラゾール (omeprazole)、イミプラミン (imipramine)、例えば、メトクロプラミン、およびスコポラミンのようなベンズアミド、例えば、成長緩和ファクターおよびソマトスタチンのようなペプチド、クロニジン、例えば、ニフェディピン (nifedipine) のようなジヒドロビリジン、ベラパミル (verapamil)、エフェドリン、ビンドロール、メトプロロール (metoprolol)、スピロノラクトーン (spironolactone)、ニカルジピン塩酸塩、カルシトリオール、例えば、ヒドロクロロチアジドのようなチアジド、フルナリジン、例えば、モルシドミン (molsidomine) のようなシドノニミン (sydononimines)、例えば、ヘパリン分画のような硫酸処理された多糖類、そして、薬学的に許容し得る酸や塩基と結合したそれらの化合物の塩である。

装置によって投与される特定の1つまたは複数の薬剤に対する皮膚の固有の浸透性によって、貯蔵部は、皮膚の薬剤に対する浸透性を高め、皮膚へ共に投与される経皮吸収強化剤を含有し得る。経皮吸収強化剤の例は、米国特許第3,989,816号、第4,316,893号、第4,405,616号、第4,060,084号、第4,379,454号および、J Pharm Sci (1975) 64:901-024にて参照させるものである。貯蔵部に含有される調合物は、溶剤、ゲル剤、安定剤およびその他の添加物もまた含み得る。先に示したように、1つまたはそれ以上のこれらの成分、またはこれらの成分の組合せは、接着剤と共存できない。

膜は、薬剤を浸透する。これは、固有に皮膚または粘膜に投与される貯蔵部の成分に浸透性のある物質により形成され「濃厚な」膜であり得る。または、薬剤-強化剤調合物自体を含有する薬剤浸透物質で細孔が満たされ

ているマイクロ多孔物質により形成され得る。濃厚な膜の場合、成分は、物質に溶け、該物質を通して皮膚へ拡散する。多孔物質の場合、成分は細孔を通して皮膚へ拡散する。膜は、用いる特定の薬剤、薬剤に対する皮膚の浸透性、治療を施すために必要な搬送速度に依存する、速度制御要素であり得、またはあり得ない。濃厚な膜を形成するための物質の例は、米国特許第3,598,122号および第4,650,484号に開示されている。多孔膜を形成するための物質は、米国特許第3,797,494号および第4,031,894号に開示されている。

接着層は、皮膚を介する薬剤搬送装置、包帯、またはその他の手当用品を皮膚に接着させるために通常使用されるような、圧感性の外科用接着剤で構成される。このような接着剤の例は、ポリイソブテン、天然ゴム接着剤、アクリルおよびメタクリル接着剤、シリコン接着剤である。

リリースライナー層17と内部ライナー20は、1つまたは多数の層から成る。それらは(1)膜を通して拡散する薬剤調合物の成分に不浸透、(2)内部ライナーの内部にはヒートシール可能、および(3)生得的に、もしくはシリコンまたはフッ化炭素処理、またはシール非共存層による表面処理等の技術によって、除去可能または剥離可能でなければならない。そのような特性を備えるフィルムは、Bertek 4418剥離シールである。

装置のそれぞれの成分は、薬剤調合、皮膚を介する装置、およびラミネート技術において既知の手法を用いて、形成および組立てられ得る。装置の形は、決定的ではなく、予備形成された装置を直接組み立て、もしくはラミネート複合物の大きなシートから打ち抜き、切断または他の方法で、形成され得る。

以下の例は、本発明をさらに例証する。これらの例は、本発明をどのような方法においても制限することを意とするものではない。

実施例

実施例1

シリコン接着剤を、Dow Corning355(ポリシロキサン接着剤)薬用接着剤とDow Corning360(ポリジメチルシロキサンシリコーン流体)薬用流体(10,000cps)を混合して調製し、20%(wt/wt)薬用流体を含有する最終接着剤として提供する。接着剤/薬用流体混合物を、10 mlギャップキャスティングナイフを使用して、Akrosil BIO RELEASE(登録商標)リリースライナー(シリコン処理したポリエチレンテレフタレート(PET)リリースライナー)に塗布する。そして、接着剤を、80°Cで15分間、蒸発させて、厚さ0.0025インチの最終乾燥接着コーティングを提供する。次に剥離性ヒートシールディスクBertek 4418(シリコン処理したポリエチレンビニルアセテート/ポリエチレンテレフタレートラミネート)を、直径1.375インチの円状ディスクへと型切断する。該円状ディスクを、剥離性ヒートシール表面を外向きに

して、上記の接着剤をコートしたリリースライナーの接着剤表面に置く。次に厚さ0.002インチのマイクロ多孔膜(3M(Three M Corporation)MSP-61588(ポリエチレンのマイクロ多孔膜))を上記の接着剤/リリースライナー/剥離性ディスク構造の全表面にラミネートして、膜/剥離性ディスク/接着剤/リリースライナーのラミネート(L1)を形成する。

支持フィルム(Scotchpak 1012(ポリエチレンビニルアセテート/PETラミネート))は、表面積5cm²、容積0.4ccの円形カップを提供するために圧力形成される。

ゲル状のカルシトリオール/強化剤貯蔵部の調合物を、十分な量のカルシトリオールとKluce1 HF(登録商標)(ヒドロキシプロピルセルロース)を67.5%/21.75%/7.5%/3.2%(体積パーセント)のエタノール/水/グリセリン/ラウリル酸メチル混合物と混合して、調製し、カルシトリオール濃度100ug/ml、1.5%Kluce1 HF(登録商標)ゲルを提供する。

カルシトリオールシステムを組み立てるために、ゲル状のカルシトリオール調合物0.4mlを、膜の下側に位置する剥離性ディスクの正確な中心と一致する、L1ラミネートのマイクロ多孔膜表面に、ピペットで滴下する。次に支持フィルムを、支持フィルムの上に予め形成されたカップが薬剤/強化剤ゲルの上に位置するように、L1ラミネート全体にかぶせる。その後、支持フィルムを、0.0787インチ幅のヒートシール領域を持つ、直径0.9934インチの円状ヒートシール型を使用し、320°C、30PSI圧で0.5秒間、L1ラミネートにヒートシールする。1回のヒートシールリング工程により、永続性ヒートシールが支持フィルムとマイクロ多孔膜層の間に形成される。同時に、マイクロ多孔膜と永続性シールに直接下接する剥離性ディスクとの間に剥離性シールが形成される。

その後、支持フィルムを、加熱盤により薬剤-強化剤貯蔵部の周囲の外部領域のマイクロ多孔膜に密着させる。最後に、20cm²(全表面積)のカルシトリオールシステムを、ヒートシールされた構造体から、スチール規定型を使用して、型切断する。

シリコン接着剤とリリースライナーの間の剥離力は、膜と剥離性ディスクの間の剥離性シールを壊すのに必要な力よりも大きい。そのため、リリースライナーがシステムから剥される時、剥離性ディスクは、リリースライナーと一緒に取り除かれ、5cm²のマイクロ多孔膜薬剤-強化剤搬送表面領域が露出し、また周囲の接着剤パターンが形成される。インビトロの定常状態におけるカルシトリオール皮膚流量を、MerrittとCooperの方法(J. Controlled Release 1:616,1984)を使用して測定し、1日1 μg/cm²とする。

実施例2

膜/剥離性ディスク/接着剤/リリースライナーのラミネート(L1)を、Akrosil BIO RELEASE(登録商標)リリースライナーの代わりにScotchpak 1022リリースライ

ナー（ペルフルオロ化ポリエチレンテレフタレートリリースライナー）を使用して、実施例1に記載のように調製する。

ビンドロール強化剤ゲル調合物を、十分な量のビンドロールHClとKlucel HF（登録商標）を50%/39%/10%/1%（体積パーセント）のエタノール／水／グリセリン／グリセロールモノオレートから成る混合物で混合して調製し、最終ビンドロール濃度65mg/cc、1.5%（wt/wt）のKlucelレベルを持つゲルを提供する。

ビンドロール強化剤ゲルを、L1ラミネートの上にビベットで滴下し（0.4ml）、Scotchpak 1012支持フィルム（0.4mlカップは予め形成）を、ラミネート全体にわたって配置する。その後、支持フィルムを、L1ラミネートにヒートシールし、最終システムを、実施例1に記載したように、型切断する。リリースライナーをシステムから剥す時、接着剤とリリースライナーの間の剥離力は、剥離性ディスクとマイクロ多孔膜の間の剥離性シールを壊すのに必要な力よりも大きい。従って、剥離性ディスクは、リリースライナーと共にシステムから取り除かれ、周囲に接着部を形成し、また、薬剤強化剤搬送表面領域が露出する。インビトロの定常状態におけるシステムからのビンドロール皮膚流量は、MerrittとCooperの上記の方法を使用して測定し、1時間33 μ g/cm²とする。

実施例3

L1ラミネートを、シリコン接着剤の代わりにポリイソブチレン（PIB）接着剤を、そしてAkrosil BIO RELEASE（登録商標）リリースライナーの代わりにDaubert C-150リリースライナー（シリコン処理したポリエチレンテレフタレートリリースライナー）を使用して、実施例1に記載のように調製する。ニカルジピン強化剤ゲル組成成分を、十分な量のニカルジピンHClとKlucel HF（登録商標）を65%/10%/20%/5%（体積パーセント）のエタノール／水／グリセリン／グリセロールモノオレート混合物と混合して、調製し、ニカルジピン濃度150mg/ccで1.5%（wt/wt）のKlucelレベルを持つ最終ゲルを提供する。次に、このニカルジピンの皮膚を介する投与システムを、ニカルジピン強化剤ゲル調合物を使用して実施例1に記載されるように調製する。

前出の実施例のように、PIB接着剤とリリースライナーの間の剥離力は、マイクロ多孔膜と剥離性ディスクの間の剥離性シールを壊すのに必要な力よりも大きい。従って、リリースライナーがシステムから剥される時、剥離性ディスクは剥離ライナーと共に取り除かれ、同時に、周囲の接着剤パターンを形成する。ニカルジピンシステムからのインビトロの皮膚流量を、上記の方法を使用して測定し、1時間15 μ g/cm²とする。

実施例4

L1ラミネートを、シリコン接着剤の代わりに3M（Threem Corporation）#93088薬用グレードのアクリルコポリマー接着剤を、そしてAkrosil BIO RELEASE（登録商標）リリースライナーの代わりにケイ素化リリースライナーを使用して実施例1に記載のように調製する。

マイクロ多孔膜をラミネートする前に、ナイロン糸の付いた縫針を使用して、ディスクを下側のリリースライナーに縫いつける。ナイロン糸の付いた針を、周辺縁から0.0469インチの距離のところで、ディスクから下接する接着剤とリリースライナーを通して突き刺す。この操作を、逆の方向に繰り返す。まずリリースライナーに、次にディスクに最初の針目から0.1875インチ離して、ディスクの縁からは、1mmの距離を保ちながら針を突き刺す。ナイロン糸を、強く引っばって、両端を、互いに結び、できるだけ表面近くに結節を形成する。この縫目は、ディスクとリリースライナーの間に物理的な結合を形成する。

次に、0.002インチ厚のマイクロ多孔膜（3MMSP-61588）を、上記の剥離性ディスク／接着剤／リリースライナー構造体の表面全体に積層し、膜／剥離性ディスク／接着剤／リリースライナーラミネートを形成する。この構造体は、実施例1、2および3に記載のように、カルシトリオール、ビンドロール、ニカルジピンの皮膚を介する投与システムを組み立てるために使われる。

実施例5

L1ラミネートを、リリースライナーへのディスクの物理的な結合が、ディスクをリリースライナーにステーブルで留めることによって得られる点を除いて、実施例4に記載のように調製される。ディスクを、0.375インチ長の金属ステーブルを使用して、ディスクの周辺縁から.030インチ離れた地点でリリースライナーへ留める。次にカルシトリオール、ビンドロール、ニカルジピンの皮膚を介する投与システムを、実施例1、2、および3に記載のように、調製する。

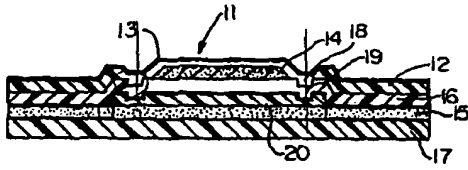
実施例6

L1ラミネートを、物理的な結合がプラスチックレベットを使用して得られる点を除いて、実施例4に記載のように調製する。このレベットは、まずディスク／接着剤／リリースライナーラミネートに、直径0.020インチの穴を打ち抜くことによって形成する。この穴の中心は、ディスクの縁から0.030インチ後退している。

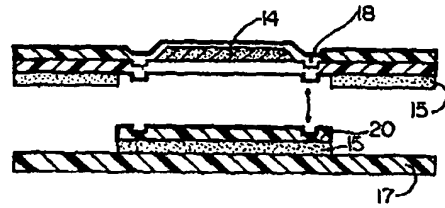
次に、熱硬化性ポリマーを、この穴に突出させ、冷却により物理的な結合を形成する。

次に、上記の実施例に記載されているように、このL1ラミネートから皮膚を介する構造体を調製する。

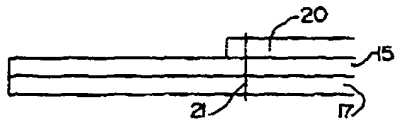
【第1図】



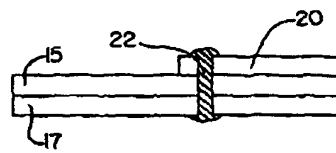
【第2図】



【第3図】



【第4図】



フロントページの続き

(72)発明者 エバート、チャールズ ディー、
アメリカ合衆国 ユタ 84103 ソルトレ
ークシティ、ノース ベリーズ ハロー
558

(56)参考文献 特開 平2-1283 (J P, A)

DEVICE FOR ADMINISTERING AN ACTIVE AGENT TO THE SKIN OR MUCOSA

Patent Number: WO9011065

Publication date: 1990-10-04

Inventor(s): CHANG YUNIK (US); EBERT CHARLES D (US); PATEL DINESH C (US)

Applicant(s): THERATECH INC (US)

Requested Patent: ☐ WO9011065

Application Number: WO1990US01513 19900321

Priority Number (s): US19890326536 19890321

IPC Classification: A61F13/02

EC Classification: A61K9/70E

Equivalents: AU5341690, AU631417, CA2053272, DE69030974D, DE69030974T, ☐ EP0464106 (WO9011065), A4, B1, ES2103271T, HK1003322, JP4506062T, JP8018976B, KR149492

Cited Documents: [US4849224](#); [US4696821](#); [US4900554](#)

Abstract

A transdermal drug delivery device (11) comprising a drug formulation-containing reservoir (13) defined by a backing layer (12) and a drug-permeable membrane layer (16), a peelable inner liner (20) that underlies the reservoir and a portion of the backing/membrane outwardly of the reservoir periphery, an adhesive layer (15) that underlies the inner liner and outwardly extending portions of the membrane/backing layers, and a peelable release liner layer (17) that underlies the adhesive layer with a first permanent heat seal (18) between the backing and the membrane about the perimeter of the reservoir and another peelable (impermanent) heat seal (19) between the membrane and the inner liner underlying the first permanent heat seal, the heat seals and peelable barrier layer providing barriers that isolate the drug formulation from the adhesive.

Data supplied from the esp@cenet database - I2